

## 氧化苦参碱抗肝纤维化的药理作用研究进展

李双静<sup>1</sup>, 邓泽宇<sup>1</sup>, 林莉<sup>1</sup>, 江雪梅<sup>1\*</sup>, 宋振华<sup>2</sup>

1. 海南医科大学附属海南医院(海南省人民医院) 消化内科, 海南 海口 570311

2. 海口市人民医院 康复科, 海南 海口 570208

**摘要:** 肝纤维化是多种慢性肝病必经的病理进程和病理结果, 最终进展为肝硬化。氧化苦参碱是由苦参中提取的生物碱, 具有强效抗炎活性, 可通过抑制肝星状细胞的活力, 减轻炎症反应, 降低氧化应激反应, 抑制成纤维细胞活性, 抑制 I 型前胶原的沉积, 调节肠道菌群, 抑制细胞外基质的过度沉积, 多靶点调控基因表达发挥抗肝纤维化作用。总结了氧化苦参碱抗肝纤维化的研究, 归纳其作用机制, 为氧化苦参碱的临床应用提供思路。

**关键词:** 氧化苦参碱; 肝纤维化; 肝星状细胞; 炎症反应; 氧化应激反应; 成纤维细胞; I 型前胶原; 肠道菌群; 细胞外基质; 基因表达

中图分类号: R965; R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)05-1340-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.040

## Research progress on pharmacological effects of oxymatrine against liver fibrosis

LI Shuangjing<sup>1</sup>, DENG Zeyu<sup>1</sup>, LIN Li<sup>1</sup>, JIANG Xuemei<sup>1</sup>, SONG Zhenhua<sup>2</sup>

1. Department of Gastroenterology, Hainan Medical University Hainan Hospital (Hainan General Hospital), Haikou 570311, China

2. Department of Rehabilitation, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

**Abstract:** Liver fibrosis is a necessary pathological process and outcome in various chronic liver diseases, ultimately leading to cirrhosis. Oxymatrine is an alkaloid extracted from *Sophorae Flavescentis Radix*, which has potent anti-inflammatory activity, and can exert anti liver fibrosis effects by inhibiting the activity of hepatic stellate cells, reducing inflammatory responses, lowering oxidative stress responses, suppressing fibroblast activity, inhibiting the deposition of type I procollagen, regulating intestinal flora, inhibiting excessive deposition of extracellular matrix, and multi-target regulation of gene expression. This article summarizes the research on oxymatrine against liver fibrosis, summarizes its mechanism, and provides ideas for the clinical application of oxymatrine.

**Key words:** oxymatrine; liver fibrosis; hepatic stellate cell; inflammatory response; oxidative stress response; fibroblast; type I procollagen; intestinal flora; extracellular matrix; gene expression

肝纤维化是多种慢性肝病(病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢性肝病、免疫性肝病等)必经的病理进程和病理结果, 病毒、酒精、代谢异常等因素导致肝细胞损伤, 释放促炎因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6, 激活炎症级联反应, 静息状态的肝星状细胞转化为肌成纤维细胞, 大量分泌I、III型胶原、纤连蛋白等细胞外基质(ECM)成分, 并抑制基质金属蛋白酶(MMP)活性, 导致ECM沉积与降解失衡, 纤维组织逐渐连接成间隔, 破坏肝小叶结构, 最终进展为肝硬化<sup>[1]</sup>。氧化苦参碱是由苦参中提取的生物碱, 具有强效抗炎活性,

还具有抗病毒、免疫调节、抗肿瘤、抗心律失常、保肝、降糖、调脂等多种活性, 临床可用于心血管疾病、肿瘤、慢性肝病、糖尿病等多种疾病的治疗, 尤其在肝病、肿瘤和代谢性疾病治疗中潜力显著, 未来研究需结合精准医学和新型制剂技术, 推动其从基础到临床的深度转化<sup>[2]</sup>。张明发等<sup>[3]</sup>从临床角度阐述了氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床价值, 但未对具体的作用机制进行总结, 并且随着近年来广大学者对氧化苦参碱防治肝纤维化研究的深入, 更多的作用机制被发现。氧化苦参碱可通过抑制肝星状细胞的活力, 减轻炎症反应, 降低氧化应激反应,

收稿日期: 2025-03-17

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(19A200135)

作者简介: 李双静(1989—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为消化内科临床。E-mail: lishuangjing2060@163.com

\*通信作者: 江雪梅(1977—), 女, 主任医师, 博士, 研究方向为消化内科、消化系统疾病。E-mail: 1749570785@qq.com

抑制成纤维细胞活性,抑制 I 型前胶原的沉积,调节肠道菌群,抑制细胞外基质的过度沉积,多靶点调控基因表达发挥抗肝纤维化作用。本文总结了氧化苦参碱抗肝纤维化的研究,归纳其作用机制,为氧化苦参碱的临床应用提供思路。

## 1 抑制肝星状细胞的活力

### 1.1 阻止细胞增殖

慢性肝损伤(如病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝炎)导致炎症和肝细胞坏死,释放促炎因子和损伤相关分子模式,激活肝星状细胞,肝星状细胞迅速增殖并转化为肌成纤维细胞样细胞,同时分泌大量胶原、纤维连接蛋白,破坏细胞外基质平衡,形成肝纤维化<sup>[4]</sup>。Yang 等<sup>[5]</sup>将聚乙二醇-聚己内酯(PEG-b-PCL)的生物降解聚合物囊泡用于靶向递送氧化苦参碱,15.63~500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  氧化苦参碱可显著抑制肝星状细胞增殖,降低  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和胶原蛋白 I $\alpha$ 1 基因表达,降低肝组织胶原蛋白沉积,保护肝功能。唐东等<sup>[6]</sup>将氧化苦参碱制作成 RGD 环肽修饰纳米脂质体,使用 2 mg/kg RGD 环肽修饰纳米脂质体-氧化苦参碱治疗肝纤维化大鼠,可降低  $\alpha$ -SMA 蛋白水平和 I 型胶原  $\alpha$ 2 链基因表达,减轻纤维间隔变细、肝小叶结构紊乱的病理改变,降低血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、透明质酸、层黏连蛋白水平,减轻肝纤维化进程,可降低氧化苦参碱剂量和频次给药。周于禄等<sup>[7]</sup>使用 2、4、6、8 mg/mL 氧化苦参碱干预肝星状细胞 HSC-T6,可显著抑制肝星状细胞的增殖,诱导细胞凋亡以及降低端粒酶活性和 *rTERT* mRNA 表达,抑制肝星状细胞促肝纤维化的活性,具有剂量和时间相关性。Wu 等<sup>[8]</sup>使用 50 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠,使用蛋白质组学技术筛选,结果氧化苦参碱可上调 70 种蛋白、下调 130 种蛋白的表达,主要通过上调 Cyp2c37/TRP 信号轴活性和通过抑制 SCP2 上调 PPAR 信号通路活性,抑制肝星状细胞增殖能力,诱导凋亡特性,阻止肝纤维化发展,减轻肝脏病理改变,降低血清 AST、ALT 水平。

### 1.2 促进细胞凋亡

活化的造血干细胞通过凋亡清除,是纤维化逆转的核心步骤,可终止炎症反应恶性循环,降低细胞外基质沉积,恢复基质平衡<sup>[9]</sup>。Chai 等<sup>[10]</sup>使用 50~1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  氧化苦参碱干预肝星状细胞,可靶向抑制肝星状细胞的活性,诱导其凋亡,降低细

胞增殖和胶原蛋白沉积,下调 MMP-2、TIMP-1 和 I 型前胶原的表达,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽标记的脂质体增强氧化苦参碱对肝星状细胞的靶向性。柴宁莉等<sup>[11]</sup>使用 50 mg/kg 氧化苦参碱治疗肝纤维化大鼠,可通过调控 ATM、Miz1 蛋白表达,通过调控 JNK 信号通路和 p53 活性促进肝星状细胞凋亡,发挥抗肝纤维化作用。柴宁莉等<sup>[12]</sup>将氧化苦参碱制成氧化苦参碱脂质体,使用 0.5 mg/mL 氧化苦参碱脂质体治疗四氯化碳诱导肝纤维化大鼠,可通过促进肝星状细胞凋亡,抑制细胞的 DNA 的合成,发挥抗纤维化作用。

### 1.3 抑制细胞自噬

细胞自噬通过降解细胞内受损成分维持代谢平衡,可清除受损肝星状细胞和线粒体,维持肝星状细胞的增殖和活化<sup>[13]</sup>。马子华等<sup>[14]</sup>使用 0.25、1.00 g/L 氧化苦参碱干预人肝星状细胞株 LX-2,抑制细胞自噬和肝星状细胞活化,下调  $\alpha$ -SMA、Atg12、Atg5 和 LC3-II 蛋白表达,减轻砷诱导的肝纤维化。

### 1.4 减轻内质网应激反应

内质网应激可造成细胞内钙离子稳态失调,促进肝星状细胞的活化和细胞外基质的分泌,加快肝纤维化进程<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>使用 0.5、1.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$  氧化苦参碱干预砷诱导的人肝星状细胞系 LX2 的研究中,氧化苦参碱可减轻内质网应激反应,降低细胞内钙离子浓度,维持细胞内钙离子稳态,降低细胞外基质的沉积,延缓肝纤维化进程。

### 1.5 下调 MAFG 蛋白的表达

MAFG 可以促进造血干细胞的活化,使其从静止状态转变为促纤维化表型,增加细胞外基质的合成和分泌,加重肝损伤和纤维化<sup>[17]</sup>。郭林林等<sup>[18]</sup>使用 25、50 mg/kg 氧化苦参碱治疗胆汁淤积诱导的肝纤维化小鼠,可下调 MAFG 蛋白的表达,降低肝脏组织中  $\alpha$ -SMA、I 型胶原、III 型胶原、FN 和 MAFG 蛋白的水平,减轻纤维化程度、胆管炎和肝炎。

## 2 减轻炎症反应

### 2.1 抑制 Tol 样受体 4/核因子- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B) 信号通路

TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路通过介导先天性免疫激活和促炎因子释放,还能直接激活肝星状细胞,抑制正常肝细胞再生和修复,刺激和加快胶原沉积,在肝纤维化发生发展中发挥关键作用<sup>[19]</sup>。Zhao 等<sup>[20]</sup>使用 30、60、120 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝纤维化大鼠,可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号

通路下调促炎因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、人转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 分泌,上调抗炎因子 IL-10 水平,减轻肝细胞坏死和炎症细胞浸润。Wen 等<sup>[21]</sup>使用 63 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导的肝硬化大鼠,可通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导炎症信号通路降低 IL-6、TNF- $\alpha$ 、内毒素水平,打破肠道屏障损伤与炎症之间的恶性循环。文剑波等<sup>[22]</sup>使用 63 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝硬化大鼠,可通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号通路活化,降低肠黏膜炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,减轻肠源性内毒素血症,改善肝硬化大鼠肠上皮屏障功能,减轻肝硬化进程。陈卫国等<sup>[23]</sup>使用 63 mg/kg 氧化苦参碱通过抑制 NF- $\kappa$ B p65 表达降低肝硬化大鼠 IL-6、TNF- $\alpha$  水平,降低肝细胞凋亡,减轻肠道屏障功能损伤。

## 2.2 调节细胞因子分泌

Th1/Th2 细胞因子动态平衡直接影响肝纤维化进展或逆转, Th1 主导可抑制肝星状细胞活化, Th2 主导可促进肝星状细胞活化和细胞外基质沉积<sup>[24]</sup>。余小虎等<sup>[25]</sup>使用 100 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的研究中,氧化苦参碱可纠正肝内 Th1 (IL-2、IFN- $\gamma$ ) 和 Th2 (IL-10) 细胞因子异常表达,减轻肝小叶结构破坏和纤维化程度,缩小肝脏体积,降低大鼠死亡率。柴宁莉等<sup>[26]</sup>使用 40 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的研究中,氧化苦参碱可减轻 IL-4、IL-10 表达,降低肝损伤和细胞外基质沉积,减轻肝纤维化进程。

## 3 降低氧化应激反应

氧化应激反应是推动纤维化进展的核心机制之一,可促进脂质过氧化反应,释放促纤维化信号,促进肝星状细胞活化,核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 通路可增强肝细胞抗氧化能力,减轻脂质过氧化反应,延缓肝纤维化进程<sup>[27]</sup>。文志勇等<sup>[28]</sup>使用 63 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝硬化大鼠,可激活 Nrf2/HO-1 通路,上调大鼠肠道超氧化歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽、总抗氧化能力水平,降低丙二醛的水平,增强肝脏抗氧化功能,改善肠黏膜形态学损伤,维持肠道屏障完整性,减轻肝组织损伤。

## 4 抑制成纤维细胞活性

TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路能够激活肝星状细胞,促进其转化为促纤维化的成纤维细胞,并诱导细胞外基质过度合成和沉积,推动肝纤维化的进展<sup>[29]</sup>。

Wu 等<sup>[30]</sup>使用 10、20、35 mg/kg 氧化苦参碱治疗硫代乙酰胺诱导的肝纤维化大鼠,可调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路以减轻肝组织纤维沉积、纤维间隔厚度、炎症细胞浸润和脂肪空泡数量的病理改变,延缓肝纤维化形成。Song 等<sup>[31]</sup>使用 0.1、1、10、100、200、300、400、500  $\mu$ g/mL 氧化苦参碱干预肝星状细胞,可呈剂量相关性抑制细胞增殖,通过调控 TGF- $\beta$ /miR-195/Smad 信号通路阻止肝星状细胞活化,下调 miR-195、 $\alpha$ -SMA 的表达和上调 Smad7 的表达,从而减轻纤维化进程。Wu 等<sup>[32]</sup>使用 10 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠,可调节 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路,减轻肝细胞坏死和胶原过度沉积的病理改变和降低肝纤维化评分,抑制 Smad3、CBP 基因表达,促进 Smad7 基因表达,减轻肝纤维化进程。Zhao 等<sup>[20]</sup>使用 30、60、120 mg/kg 氧化苦参碱显著抑制 TGF- $\beta$ 1 信号通路,减少纤维间隔形成和胶原蛋白 I 表达,降低羟脯氨酸含量,上调 Bambi 的表达,抑制 TGF- $\beta$ 1 介导的肝星状细胞激活,阻止四氯化碳诱导肝纤维化。赵宏伟等<sup>[33]</sup>使用 30、60、120 mg/kg 氧化苦参碱治疗猪血清建立的肝纤维化大鼠的研究中,氧化苦参碱可下调 TGF- $\beta$ 1 的表达,降低血清 ALT 的水平,减轻肝脏胶原沉积,改善肝纤维化程度。

## 5 抑制I型前胶原的沉积

细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 是细胞外信号调节激酶家族的一部分,可通过级联反应将 YB-1 细胞外信号传递到细胞核内,抑制I型胶原蛋白的转录,减少胶原蛋白合成,阻止肝纤维化<sup>[34]</sup>。Du 等<sup>[35]</sup>使用 240、480、960 mg/L 氧化苦参碱干预肝星状细胞的研究中,氧化苦参碱可通过调节 ERK1/2 信号通路促进 YB-1 从细胞质转移到细胞核中,抑制I型前胶原的表达,以减轻肝纤维化进程。

## 6 调节肠道菌群

肝纤维化常伴有肠道菌群失调,导致肠道屏障功能受损,内毒素和其他有害物质会通过门静脉进入肝脏,激活肝星状细胞和库普弗细胞,促进肝纤维化<sup>[36]</sup>。He 等<sup>[37]</sup>使用 30 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝纤维化小鼠,可通过调节“肠-肝轴”和肠道菌群增加肠道菌群多样性和有益菌丰度,减少有害菌丰度,减轻肝脏病理性改变,降低胶原纤维沉积和肝损伤标志物水平,发挥抗纤维化活性。

## 7 抑制细胞外基质的过度沉积

基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1) 可

抑制 MMP 活性, 促进细胞外基质沉积和肝星状细胞存活, 成为肝纤维化的关键驱动因子, 靶向 TIMP-1 可有效减轻纤维化<sup>[38]</sup>。Shi 等<sup>[39]</sup>使用 60 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝纤维化大鼠, 氧化苦参碱可显著抑制肝组织中 TIMP-1 的表达, 显著减轻假小叶周围多层致密网状纤维程度, 减少细胞外基质沉积, 有效缓解四氯化碳诱导的肝纤维化, 而对肝星状细胞活化标志物  $\alpha$ -SMA 无明显影响。

## 8 多靶点调控基因表达

基因表达谱是指特定生理或病理状态下, 细胞或组织中所有基因的转录水平全景图, 基因芯片技术发展, 肝纤维化的肝组织的细胞色素 P450、载脂蛋白表达下调, 反映肝脏解毒和代谢功能受损<sup>[40]</sup>。Jian 等<sup>[41]</sup>使用 40 mg/kg 氧化苦参碱治疗四氯化碳诱导肝纤维化大鼠, 运用基因芯片技术揭示氧化苦参碱可通过多靶点调控基因表达, 下调 I 型胶原蛋白、整合素  $\alpha 6$ 、结缔组织生长因子、早期生长反应因子 1 等 86 个基因, 上调细胞色素 P450 家族、鸟氨酸氨基转移酶 A、载脂蛋白等代谢相关 28 个基因, 促进肝脏解毒和脂质代谢, 减轻肝纤维化进程。

## 9 结语

氧化苦参碱可通过抑制肝星状细胞的活力, 减轻炎症反应, 降低氧化应激反应, 抑制成纤维细胞活性, 抑制 I 型前胶原的沉积, 调节肠道菌群, 抑制细胞外基质的过度沉积, 多靶点调控基因表达, 多靶点、多途径发挥抗肝纤维化作用。氧化苦参碱用于肝纤维化以细胞和动物实验为主, 现有的四氯化碳诱导肝纤维化模型无法完全模拟人类肝纤维化疾病, 在人体的作用机制还需开展大样本临床研究。肝纤维化机制涉及多个路径, 各路径存在一定关系, 在人体的作用还需利用现代基因组学研究, 寻求更佳临床循证支持。氧化苦参碱存在一定的毒性, 其剂量和毒效关系需进一步确认。氧化苦参碱对免疫功能具有双向调节作用, 不同的剂量的氧化苦参碱在不同的病理阶段可能产生矛盾效应, 也是后续研究需要明确的问题。目前临床上氧化苦参碱的相关药物(苦参素胶囊)的适应证以慢性乙型肝炎为主, 用于肝纤维化还处于待研究阶段, 相信氧化苦参碱治疗肝纤维化具有广阔的研究前景。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Elpek G Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update [J]. *World J*

*Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7260.

- [2] 郭健, 曾华婷, 陈彦. 氧化苦参碱药理作用及其新型给药系统的研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(12): 4633-4643.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(12): 2484-2491.
- [4] Garbuzenko D V. Pathophysiological mechanisms of hepatic stellate cells activation in liver fibrosis [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(12): 3662.
- [5] Yang J, Hou Y, Ji G, *et al*. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 52: 180-190.
- [6] 唐东, 吴建新, 陆伟跃, 等. RGD 环肽修饰纳米脂质体显著降低氧化苦参碱抗大鼠四氯化碳肝纤维化有效剂量与用药频次 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(8): 696-702.
- [7] 周于禄, 刘小云, 刘世坤, 等. 苦参素对肝星状细胞 HSC-T6 增殖及端粒酶的影响 [J]. *中草药*, 2014, 45(14): 2051-2055.
- [8] Wu J, Jin X, Li W, *et al*. A proteomics-based study of the mechanism of oxymatrine to ameliorate hepatic fibrosis in mice [J]. *J Chromatogr B*, 2024, 1247: 124280.
- [9] Chakraborty J B, Oakley F, Walsh M J. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis [J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012(1): 648915.
- [10] Chai N L, Fu Q, Shi H, *et al*. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(31): 4199.
- [11] 柴宁莉, 常青, 徐世平, 等. 氧化苦参碱脂质体对大鼠肝星状细胞作用的差异蛋白电泳分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(5): 679-685.
- [12] 柴宁莉, 徐世平, 石卉, 等. 氧化苦参碱减轻大鼠肝纤维化的机制研究 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(30): 16-18.
- [13] Tao Y, Wang N, Qiu T, *et al*. The role of autophagy and NLRP3 inflammasome in liver fibrosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(1): 7269150.
- [14] 马子华, 张景允, 杨柳, 等. 氧化苦参碱干预致肝星状细胞活化中细胞自噬的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(9): 1662-1667.
- [15] Malhi H, Kaufman R J. Endoplasmic reticulum stress in liver disease [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 795-809.
- [16] Wang H, Han B, Wang N, *et al*. Oxymatrine attenuates arsenic-induced endoplasmic reticulum stress and calcium dyshomeostasis in hepatic stellate cells [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18): 1171.

- [17] Deng Y, Lu L, Zhu D, *et al.* MafG/MYH9-LCN2 axis promotes liver fibrosis through inhibiting ferroptosis of hepatic stellate cells [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(9): 1127-1139.
- [18] 郭林林, 潘迪, 郑田, 等. 基于 MAFG 下调的氧化苦参碱改善胆汁淤积性肝纤维化的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(1): 22-28.
- [19] Wei S, Zhou H, Wang Q, *et al.* RIP3 deficiency alleviates liver fibrosis by inhibiting ROCK1-TLR4-NF- $\kappa$ B pathway in macrophages [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11180-11193.
- [20] Zhao H W, Zhang Z F, Chai X, *et al.* Oxymatrine attenuates CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF- $\beta$ 1 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 249-255.
- [21] Wen J B, Zhu F Q, Chen W G, *et al.* Oxymatrine improves intestinal epithelial barrier function involving NF- $\kappa$ B-mediated signaling pathway in CCl<sub>4</sub>-induced cirrhotic rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106082.
- [22] 文剑波, 陈卫国, 张潇, 等. 氧化苦参碱改善肝硬化大鼠细胞凋亡性肠黏膜损伤的机制 [J]. *肝脏*, 2019, 24(1): 74-78.
- [23] 陈卫国, 文剑波, 张潇. 氧化苦参碱通过抑制炎症因子活性调控细胞凋亡基因水平改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障功能 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(11): 1766-1770.
- [24] Wu J, Guo Y, Lu X, *et al.* Th1/Th2 cells and associated cytokines in acute hepatitis E and related acute liver failure [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020(1): 6027361.
- [25] 余小虎, 朱金水, 朱祖明, 等. 氧化苦参碱对肝纤维化大鼠肝内 IL-2、IL-10、IFN- $\gamma$  表达的影响 [J]. *肝脏*, 2005, 10(4): 304-305.
- [26] 柴宁莉, 徐世平, 万军, 等. 氧化苦参碱协同骨髓间充质干细胞治疗大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(6): 840-844.
- [27] Khadrawy S M, Mohamed H M, Mahmoud A M. Mesenchymal stem cells ameliorate oxidative stress, inflammation, and hepatic fibrosis via Nrf2/HO-1 signaling pathway in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2021, 28: 2019-2030.
- [28] 文志勇, 刘伟华, 谭松龄, 等. 氧化苦参碱通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻肝硬化大鼠肠道氧化应激损伤 [J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41(6): 557-563.
- [29] Xu F, Liu C, Zhou D, *et al.* TGF- $\beta$ /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(3): 157-167.
- [30] Wu J, Pan L, Jin X, *et al.* The role of oxymatrine in regulating TGF- $\beta$ 1 in rats with hepatic fibrosis [J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(3): 207-215.
- [31] Song L Y, Ma Y T, Fang W J, *et al.* Inhibitory effects of oxymatrine on hepatic stellate cells activation through TGF- $\beta$ /miR-195/Smad signaling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19: 1-9.
- [32] Wu X L, Zeng W Z, Jiang M D, *et al.* Effect of oxymatrine on the TGF $\beta$ -Smad signaling pathway in rats with CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(13): 2100.
- [33] 赵宏伟, 柏兆方, 张振芳, 等. 氧化苦参碱抗猪血清诱导的免疫性大鼠肝纤维化作用研究 [J]. *成都大学学报: 自然科学版*, 2015, 34(4): 319-321.
- [34] Jeng K S, Lu S J, Wang C H, *et al.* Liver fibrosis and inflammation under the control of ERK2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3796.
- [35] Du M, Zhang J, Xu D, *et al.* Inhibition of pro-collagen I expression by oxymatrine in hepatic stellate cells is mediated via nuclear translocation of Y-box binding protein 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6): 8101-8106.
- [36] Li M, Zhou Y, Zuo L, *et al.* Dietary fiber regulates intestinal flora and suppresses liver and systemic inflammation to alleviate liver fibrosis in mice [J]. *Nutrition*, 2021, 81: 110959.
- [37] He C, Wang W, Wei G, *et al.* Sodium alginate combined with oxymatrine ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced chemical hepatic fibrosis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125: 111144.
- [38] Huang X, Wang X, Wang Y, *et al.* TIMP-1 promotes expression of MCP-1 and macrophage migration by inducing Fli-1 in experimental liver fibrosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(7): 634.
- [39] Shi G F, Li Q. Effects of oxymatrine on experimental hepatic fibrosis and its mechanism *in vivo* [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(2): 268.
- [40] Chung B K, Øgaard J, Reims H M, *et al.* Spatial transcriptomics identifies enriched gene expression and cell types in human liver fibrosis [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9): 2538-2550.
- [41] Jian Y C, Li W, He Y, *et al.* Effect of oxymatrine on hepatic gene expression profile in experimental liver fibrosis of rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18: 445-450.